



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **G brauchsmust r**
⑩ **DE 93 21 249 U 1**

⑳ Aktenzeichen: G 93 21 249.6
㉔ Anmeldetag: 19. 8. 93
㉞ aus Patentanmeldung: P 43 27 923.6
㉟ Eintragungstag: 7. 11. 98
㉡ Bekanntmachung
im Patentblatt: 19. 12. 98

⑤① Int. Cl.⁸:
C 08 L 29/04
C 08 K 5/053
C 08 J 3/02
C 12 N 11/04
A 61 K 47/32
// A 61 L 15/24,27/00

DE 93 21 249 U 1

㉡③ Inhaber:
ARBO Medizin-Technologie GmbH, 38100
Braunschweig, DE
㉡④ Vertreter:
GRAMM, LINS & PARTNER, 38122 Braunschweig

⑤④ Gel aus Polyvinylalkohol

DE 93 21 249 U 1



GRAMM, LINS & PARTNER
Patent- und Rechtsanwaltssozietät

GRAMM, LINS & PARTNER, Theodor-Heuss-Str. 1, D-38122 Braunschweig

ARBO
Medizin-Technologie GmbH
Wendenstraße 2-3

38100 Braunschweig

Braunschweig:

Patentanwalt Prof. Dipl.-Ing. Werner Gramm*
Patentanwalt Dipl.-Phys. Dr. jur. Edgar Lins*
Rechtsanwalt Hanns-Peter Schrammek
Patentanwalt Dipl.-Ing. Thorsten Rehmann*
Patentanwalt Dipl.-Ing. Justus E. Funke*
Rechtsanwalt Martin Henningsen

Hannover:

Patentanwältin Dipl.-Chem. Dr. Martina Läufer*

* European Patent Attorney ♦ US Registered Patent Agent

Unser Zeichen/Our ref.:
0440-035 DE-2

Datum/Date
15. August 1996

Gel aus Polyvinylalkohol

Die Erfindung betrifft ein Gel aus Polyvinylalkohol.

Es ist bekannt, daß Polyvinylalkohol (PVA) enthaltende Lösungen beim Stehenlassen eine Viskositätserhöhung zeigen. Es ist auch
5 bekannt, daß sich PVA-Lösungen zu einem Gel umwandeln lassen, wenn die Lösung eingefroren und anschließend wieder aufgetaut wird (FR 2 107 711 A). Die so hergestellten Gele weisen allerdings eine relativ geringe Festigkeit auf.

- 10 Durch EP 0 107 055 B1 ist es ferner bekannt, die Festigkeit der durch Gefrieren hergestellten PVA-Gele dadurch zu erhöhen, daß der Einfrier- und Auftauvorgang wenigstens einmal, vorzugsweise zwei- bis fünfmal wiederholt wird. Dabei wird eine PVA-Lösung mit einem Verseifungsgrad von ≥ 95 mol%, vorzugsweise von ≥ 98 mol% verwen-
15 det. Die obere Grenz-temperatur für das Gefrieren der Lösung beträgt -3°C , die Abkühlrate kann zwischen $0,1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ und $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ liegen, die Auftaurate zwischen $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ bis $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Das eingesetzte PVA hat einen Polymerisierungsgrad vom mindestens 700. Die Konzentration des PVA in der Lösung sollte über 6 Gew.% liegen und
20 liegt vorzugsweise zwischen 6 und 25 Gew.%. Das durch das mehrfach

Antwort bitte nach / please reply to:

Braunschweig: Theodor-Heuss-Straße 1
D-38122 Braunschweig
Bundesrepublik Deutschland
Telefon 0531 / 28 14 0-0
Telefax 0531 / 28 140 28

Hannover: Koblenzer Straße 21
D-30173 Hannover
Bundesrepublik Deutschland
Telefon 0511 / 988 75 07
Telefax 0511 / 988 75 09

15.03.95

- wiederholt Einfrieren und Auftauen hergestellt PVA-Gel hat eine gute mechanische Festigkeit und einen hohen Wassergehalt, der auch unter mechanischer Belastung beibehalten wird. Das hergestellte Gel ist hochelastisch, nicht toxisch und läßt sich für viele, insbesondere medizinische Anwendungen einsetzen. Dem Gel können verschiedene Substanzen und Materialien beigemischt werden, die einerseits die Festigkeit erhöhen können, z.B. Glycol, Glycerin, Saccharose, Glucose, Agar, Gelatine, Methylcellulose usw. Durch Zugabe von Wirkstoffen, wie beispielsweise Heparin, können medizinische Anwendungen verwirklicht werden, bei denen der Wirkstoff kontinuierlich und gleichmäßig über lange Zeit aus dem Gel abgegeben wird. Das Gel kann ferner mit Mikroorganismen und Enzymen versetzt werden, um ein biologisch aktives System zu schaffen.
- Durch die US-PS 4 663 358 ist es bekannt, der wäßrigen Polyvinylalkohollösung organische Lösungsmittel hinzuzufügen, um so den Gefrierpunkt der Lösung abzusenken. Dadurch wird erreicht, daß bei Gelierungstemperaturen, die unter -10°C , vorzugsweise bei etwa -20°C , liegen, ein Gefrieren des Wassers vermieden wird, wodurch ein homogeneres und damit transparenteres Gel erreicht wird. Die niedrige Gelierungstemperatur wird für die Bildung feinkristalliner Gele durchgeführt, die eine ausreichende mechanische Festigkeit haben.
- Die Verwendung der PVA-Gele in der Praxis wird häufig dadurch behindert, daß das Herstellungsverfahren aufwendig und zeitraubend ist und das hergestellte Gel hinsichtlich seiner Homogenität Nachteile aufweist.
- Ausgehend von der Problemstellung, diese Nachteile zu vermindern, wird ein erfindungsgemäßes Polyvinylalkohol-Gel angegeben, das mit folgenden Verfahrensschritten erhältlich ist:
- Verwendung einer PVA-Lösung mit einem Hydrolysegrad von $\geq 99 \text{ mol\%}$

15.03.98

- Zugabe von 10 - 60 Gew.% eines nichtwässrige OH- bzw. NH_2 -Gruppen enthaltenden gelösten Zusatzstoffes und
- Durchführung der Gelierung bei Temperaturen
5 > 0 °C unter Vermeidung eines Gefriervorganges.

Erfindungsgemäß wird das PVA-Gel somit ohne eine Absenkung der Temperatur auf unter 0 °C hergestellt. Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Gele dennoch eine Stabilität auf, die mit
10 der maximalen Stabilität, die durch wiederholte Gefrier- und Auftauvorgänge erzielbar ist, vergleichbar ist.
Dieses überraschende Ergebnis wird durch die Zugabe wenigstens eines Zusatzstoffes erzielt, der nichtwässrige OH-bzw. NH_2 -Gruppen enthält. Es ist an sich bekannt, einer PVA-Lösung vor dem Gelieren
15 derartige Zusatzstoffe, wie Glycerin, Glykol, Saccharose oder Glucose hinzuzufügen, um die Festigkeit zu verbessern. Es ist jedoch überraschend, daß erfindungsgemäß durch Zugabe dieser oder anderer geeigneter Zusatzstoffe, wie beispielsweise Harnstoffe, die Gelierung zu vergleichbar festen Gelen gelingt, wenn bei Gelierungstem-
20 peraturen über 0 °C gearbeitet wird.

Das erfindungsgemäß hergestellte Gel weist eine gute Homogenität auf, da Gefriervorgänge vermieden werden. Aufgrund der hohen Homogenität gelingt es, ein Gel mit einer guten Transparenz herzustellen.
25 Dies ist beispielsweise für die Verwendung eines PVA-Gels zur Herstellung von Kontaktlinsen von erheblicher Bedeutung.

Die Gelierung des erfindungsgemäßen PVA-Gel kann in einer Form
30 vorgenommen werden, um dem Gel eine gewünschte Form zu verleihen. Es ist aber auch möglich, eine vorläufige Formgebung durch eine schnelle, auf einem anderen Mechanismus beruhende Gelierung durchzuführen, um die Gelierung des PVA innerhalb der so hergestellten Form vorzunehmen. Ein Beispiel hierfür ist die Zugabe von Natriumalginat zur PVA-Lösung und Eintropfen der Lösung in ein Calciumchloridbad. Durch die bekannte Vernetzungsreaktion von Natriumalginat mit den Calciumionen entstehen Kugeln, in denen PVA-Lösung
35

15.03.98

fixiert ist. Innerhalb dieser Kugeln kann das PVA-Gel gelieren.

Die Gelierung kann erfindungsgemäß bei Raumtemperatur vorgenommen werden. Es ist aber auch möglich, den Gelierungsprozeß durch eine
5 Abkühlung und eine kontrollierte Temperaturanhebung zu beschleunigen.

Es ist für die Stabilität des hergestellten Gels vorteilhaft, wenn das PVA zu praktisch 100 % verseift ist. Dies kann dadurch sicher-
10 gestellt werden, daß die PVA-Lösung vor der Gelierung vollständig nachverseift wird.

Die Konzentration der PVA-Lösung kann zwischen 5 und 25 Gew.% liegen. Der die nichtwässrigen OH-Gruppen enthaltende gelöste Zusatz-
15 stoff kann einen Anteil zwischen 10 und 60 Gew.%, bevorzugt einen Anteil zwischen 30 und 40 Gew.%, aufweisen.

Soll eine Temperaturabsenkung vorgenommen werden, kann zugleich eine Formgebung erfolgen, indem die Temperaturabsenkung durch Ein-
20 tropfen der PVA-Lösung in eine temperierte, hydrophobe Flüssigkeit erfolgt. Die anschließende Temperaturerhöhung wird vorzugsweise mit einer Temperaturanstiegsrate von $\leq 3^{\circ}\text{C}$ pro Stunde vorgenommen.

Aus dem hergestellten Gel wird der Zusatzstoff, beispielsweise
25 Glycerin, vorzugsweise herausgewaschen, so daß das Gel keinen Glycerinanteil mehr enthält.

Durch Zugabe von wirksamen Stoffen oder Materialien in die PVA-Lösung können diese in dem Gel eingeschlossen werden, so daß die
30 Herstellung von Biokatalysatoren, Systemen zur kontrollierten kontinuierlichen Abgabe von Wirkstoffen usw. realisiert werden können.

Eine besondere Ausbildung des Gels zu einem unmittelbar verwend-
35 bar n Produkt ist dadurch möglich, daß das Gel in Schichten mit unterschiedlichen Festigkeiten hergestellt wird. Die Einstellung der unterschiedlichen Festigkeit n kann durch unterschiedlich Kon-

15.09.98

zentrationen der PVA-Lösung, durch unterschiedlich Konzentrationen des Zusatzstoffes sowie durch unterschiedlich starke Abkühlungen und/oder unterschiedlich schnelle Temperaturanstiegsraten hergestellt werden.

5

Zur Herstellung eines solchen Produktes kann beispielsweise eine Gelierform mit entfernbaren Zwischenwänden verwendet werden.

10 Ist erwünscht, ein erfindungsgemäßes Gel mit klebenden Eigenschaften herzustellen, gelingt dieses - ohne Störung der Gelierung - durch Zusätze von Polyvinylpyrrolidon, Karaya, Stärke o.ä. Das erfindungsgemäße Gel kann unter anderem im medizinischen Bereich als temporärer Hautersatz, Kühlauflege, Implantat, Abdeckung mit einer anästhesierenden Wirkung, Knorpelersatz oder als Wirkstoff-

15 dosierer verwendet werden.

Beispiel 1

20 Eine Lösung aus 60 ml Wasser, 40 ml Glycerin und 6,8 g einer PVA-Suspension (Mowiol 28.99 der Hoechst AG) werden mit 1,8 ml einer 15 Gew.-%igen NaOH-Lösung zur nachträglichen Hydrolyse des PVA versetzt und eine Stunde lang auf 90°C erhitzt, damit sich alles PVA löst und komplett hydrolysiert. Die Lösung wird neutralisiert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wird mit einer Spritze

25 einen temperierten Reaktor getropft, in dem sich auf 1°C temperiertes Silikonöl geringer Viskosität befindet. Nachdem die PVA-Hydrogelerlen viereinhalb Stunden bei 1°C zum Gelieren in Silikonöl belassen wurden, bleiben sie weitere 17 Stunden bei langsam ansteigender Temperatur zum Aushärten im Öl.

30 Hierbei entstehen elastische, durchscheinende diskrete PVA-Hydrogelerlen mit einem Durchmesser von ca. 2 bis 3 mm.

Beispiel 2

35 Eine Lösung aus 10 % PVA-Suspension (Mowiol 28.99 mit einem Vernetzungsgrad von 1.500), 45 % Glycerin und 45 % Wasser wird mit 0,4 g NaOH versetzt und 15 Minuten bei 120 °C auto-klaviert. Diese

15.09.95

Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert und auf 30 °C abgekühlt. Die Lösung kann in beliebige Formen gegossen werden.

5 Nach 6 bis 10 Stunden Lagerung bei Raumtemperatur ist das Gel ausgehärtet und kann in kleine Würfel zerschnitten werden. Aus den Würfeln kann das Glycerin durch mehrmaliges Waschen entfernt werden.

Beispiel 3

10

Bei der Herstellung gemäß Beispiel 2 wird vor dem Eingießen der neutralisierten Lösung in die Formen 10 % eines Biokatalysators zugesetzt, so daß die hergestellten Würfel nach dem Auswaschen des Glycerins direkt als Katalysator eingesetzt werden können.

15

Beispiel 4

20

Die mit dem Biokatalysator (z.B. Bäckerhefe) gemäß Beispiel 3 versetzte Lösung wird zusammen mit Na-Alginat in ein Vernetzerbad, bestehend aus CaCl_2 getropft. Es entstehen unmittelbar beim Eintropfen Ca-Alginat-Perlen, die 6 bis 10 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden.

25

Die in den Beispielen verwendete PVA-Suspension (Mowio 28.99) weist einen Verseifungsgrad von < 99% auf. Wird in den Beispielen 1 bis 4 die Nachverseifung mit NaOH nicht durchgeführt, also die PVA-Lösung mit dem Verseifungsgrad von < 99 % verwendet, entsteht eine Festigkeit der hergestellten Perlen, die etwa nur noch 70 % der Festigkeit der nachverseiften PVA-Lösung aufweist. Als Festigkeit wird dabei eine der Druckverformung der Perlen entgegengerichtete Gegenkraft gemessen.

30

Zum Vergleich des E-Moduls und der maximalen Dehnung wurden vier PVA-Gelproben hergestellt, nämlich

35

15.09.99

A: 7 % PVA (Mowiol 28.99), 3fach gefrosten, Durchmesser 2,3 mm

B: 7 % PVA (Mowiol 28.99), 3fach gefrosten, Durchmesser 3,8 mm

C: 7 % PVA (Mowiol 28.99), 3fach gefrosten, Durchmesser 5,5 mm

- 5 D: 7 % PVA (Mowiol 28.99), mit 30 % Glycol, bei Raumtemperatur geliert, Durchmesser 5,0 mm.

Die Gelstränge wurden mit Gewichten belastet und dadurch gelängt. Bei einer Dehnung bis 25 %, also auf 125 % der Ursprungslänge, haben sich alle PVA-Gelstränge rein elastisch verhalten. Bei stärkeren Ausdehnungen setzt zunehmend eine plastische, irreversible Längenänderung ein. Erst bei einer Dehnung um die drei- bis dreieinhalbfache Länge zerreißen alle PVA-Gelstränge. Der bei der Dehnung im rein elastischen Bereich gemessene Elastizitätsmodul ist für alle vermessenen PVA-Gelstränge (A-D) 0,03 bis 0,04 N/mm². Der E-Modul von technischem Gummi liegt zwischen 1 und 5 N/mm², Polyethylen besitzt hingegen ein Elastizitätsmodul von 100 N/mm². Da kleine E-Module eine hohe Dehnfähigkeit bedeuten, besitzen die PVA-Gele eine hohe Elastizität.

20

Das bei Raumtemperatur gelierte Gel D steht dabei den dreifach gefrosten Gelen A,B,C nicht nach.

25 Li/ro



GRAMM, LINS & PARTNER
Patent- und Rechtsanwaltssozietät

GRAMM, LINS & PARTNER, Theodor-Heuss-Str. 1, D-38122 Braunschweig

ARBO
Medizin-Technologie GmbH
Wendenstraße 2-3

38100 Braunschweig

Braunschweig:

Patentanwalt Prof. Dipl.-Ing. Werner Gramm*
Patentanwalt Dipl.-Phys. Dr. jur. Edgar Lins*
Rechtsanwalt Hanns-Peter Schrammek
Patentanwalt Dipl.-Ing. Thorsten Rehmann*
Patentanwalt Dipl.-Ing. Justus E. Funke*
Rechtsanwalt Martin Henningsen

Hannover:

Patentanwältin Dipl.-Chem. Dr. Martina Läufer*

* European Patent Attorney ♦ US Registered Patent Agent

Unser Zeichen/Our ref.:
0440-035 DE-2

Datum/Date
15. August 1996

Schutzansprüche

1. Polyvinylalkohol-Gel, herstellbar mit folgenden Verfahrensschritten:
 - Verwendung einer Polyvinylalkohol (PVA)-Lösung mit einem Hydrolysegrad von ≥ 99 Gew.%.
5
 - Zugabe von 10 - 60 Gew.% eines nichtwässrige OH- bzw. NH_2 -Gruppen enthaltenden gelösten Zusatzstoffes
 - Durchführung der Gelierung bei Temperaturen > 0 °C.
10
2. Polyvinylalkohol-Gel nach Anspruch 1, herstellbar durch die Durchführung der Gelierung bei Raumtemperatur.
- 15 3. Polyvinylalkohol-Gel nach Anspruch 1 oder 2, herstellbar durch eine vollständige Nachverseifung der PVA-Lösung vor der Gelierung.
- 20 4. Polyvinylalkohol-Gel nach einem der Ansprüche 1 bis 3 mit eingeschlossenen biologisch aktiven Substanzen, wie Zellen oder Enzyme.

Antwort bitte nach / please reply to:

Braunschweig: Theodor-Heuss-Straße 1
D-38122 Braunschweig
Bundesrepublik Deutschland
Telefon 0531 / 28 14 0-0
Telefax 0531 / 28 140 28

Hannover: Koblenzer Straße 21
D-30173 Hannover
Bundesrepublik Deutschland
Telefon 0511 / 988 75 07
Telefax 0511 / 988 75 09

16.08.95

5. Polyvinylalkohol-Gel nach einem d r Ansprüche 1 bis 3 mit eingeschlossenen medizinischen Wirkstoffen.
- 5 6. Polyvinylalkohol-Gel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bestehend aus Schichten unterschiedlicher Festigkeiten.
7. Polyvinylalkohol-Gel nach Anspruch 6 mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Zusatzstoffes in den Schichten unterschiedlicher Festigkeit.
- 10 8. Polyvinylalkohol-Gel nach Anspruch 7, bei dem der Zusatzstoff durch Glycerin, Glykol oder Saccharose gebildet ist.
- 15 Li/ro